

# Prikaz slučaja šestogodišnjeg dječaka s mezijalnom temporalnom sklerozom i Miller Fisherovim sindromom

## A six-year-old boy with mesial temporal sclerosis and Miller Fisher syndrome: a case report

**Laura PRTORIĆ**  
**Tihana KNIEWALD**  
**Tina VUKAS**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

### Ključne riječi

*Miller Fisherov sindrom*  
*mezijalna temporalna skleroza*  
*aseptički meningitis*

### Key words

*Miller Fisher syndrome*  
*mesial temporal sclerosis*  
*aseptic meningitis*

**Primljeno:** 2017–03–07

**Received:** 2017–03–07

**Prihvaćeno:** 2017–05–11

**Accepted:** 2017–05–11

### Prikaz bolesnika

Svrha rada bila je prikazati dječaka kod kojeg je tijekom adenovirusne infekcije otkrivena mezijalna temporalna skleroza, uz razvoj Miller Fisherovog sindroma drugog dana bolesti. Razvio je i aseptički meningitis kao nuspojavu terapijske primjene intravenskog imunoglobulina. Postupno dolazi do regresije neuroloških simptoma te se liječenje mezijalne temporalne skleroze nastavilo u drugoj ustanovi.

### Case report

The purpose of this report is to describe a boy with newly diagnosed mesial temporal sclerosis during adenoviral infection. He presented with Miller Fisher syndrome on the second day of illness. He also developed aseptic meningitis as a side effect of intravenous immunoglobulin therapy. Gradually there was a regression of neurologic symptoms so the treatment of mesial temporal sclerosis was continued in another hospital.

## Uvod

Temporalna epilepsija čini 60 – 70 % svih fokalnih epilepsija. Najčešći patoanatomski nalaz je atrofija i hipokampalna skleroza [1]. Tipični napadaj počinje auroom nakon koje slijedi poremećaj svijesti te pojava automatizama-nesvršishodnih ponavljajućih pokreta koji su najčešći oroalimentarni poput žvakanja i grickanja usnica. Osim klinički, dijagnoza se postavlja elektroencefalografijom (EEG) i magnetskom rezonancom (MR). Mezijalna temporalna skleroza spada u refraktornu epilepsiju s lošim odgovorom na antiepileptičku terapiju te je indicirano neurokirurško liječenje. Izvodi se temporalna lobektomija te selektivna amigdalohipokampektomija [2].

Miller Fisherov sindrom (MFS) je varijanta Guillain-Barréovog sindroma (GBS). Incidencija Miller Fisherovog sindroma je 0,1 na 100 000 stanovnika godišnje [3]. Karakteriziran je oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. Analiza cerebrospinalnog likvora (CSL) može pokazivati proteinorahiju, blagu pleocitozu ili uredan nalaz [4]. U većini slučajeva pozitivna su antigangliozidna protutijela antiGQ1b [3]. Liječenje se provodi intravenskim imunoglobulinima (IVIG) ili plazmaferezom [5].

Intravenski imunoglobulini se koriste u liječenju primarnih i sekundarnih imunodeficijenција, neuromuskularnih bolesti, Kawasakiјeve bolesti, te još nekih bolesti. Većina nuspojava koje se pojave nakon terapije su pro-

lazne i blage poput vrućice, glavobolje, umora i crvenila. Rjeđe se javljaju ozbiljnije nuspojave kao što su renalna insuficijencija, aseptički meningitis, tromboza, aritmija i hemolitička anemija.

Adenovirusi pripadaju skupini DNA virusa koji često uzrokuju bolest u djece tijekom cijele godine. Uzročnici su različitog spektra infekcija gornjeg i donjeg dišnog sustava, gastroenteritisa, hepatitisa, meningoencefalitisa, konjunktivitisa. Većina adenovirusnih infekcija je blaga, a ponekad zahtijeva simptomatsko liječenje [6].

## Prikaz slučaja

Dječak u dobi od 6 godina hospitaliziran je u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" zbog povraćanja, grlobolje i bolova u trbuhu. Iz anamneze se izdvaja da je rođen iz prve trudnoće tijekom koje je majka liječila uroinfekciju. Porod je bio terminski, carskim rezom zbog položaja na zadak. Rodna masa je iznosila 3700 g, a rodna duljina 53 cm. Apgar zbroj je nakon 1. i 5. minute iznosio 10,10. Nije imao žuticu. Otpušten je 7. dana života iz rodilišta kao zdrav. Na ultrazvuku mozga u dobi od 2 mjeseca viđena je blaga periventrikularna hipoksija i stanje nakon krvarenja II stupnja. Rana rehabilitacija je provedena tijekom prve tri godine života. Prohodao je s 13 mjeseci, prve riječi je izgovorio u dobi od 8 mjeseci. Sfinktere kontrolira od 2,5 godine. Unazad godinu dana se prati multidisciplinarno po neuropedijatru, fizijatru, logopedu i psihologu zbog manjka pažnje, nespretnosti i artikulacijsko-fonoloških teškoća. Prvi pregled neuropedijatra je bio u dobi od 5 godina. EEG je tada bio žarišno promijenjen FC lijevo pri kraćem snimanju u budnosti otvorenim očima uz brojne artefakte micanja. Preporučeno je učiniti magnetsku rezonancu mozga po protokolu za epilepsije. Ista je i učinjena i bila je urednog nalaza. U obiteljskoj anamnezi nije bilo neuroloških bolesti.

Dječak je pregledan u hitnoj dječjoj ambulanti Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" prvog dana bolesti koja se manifestirala povraćanjem uz afebrilitet. Također se žalio na bolove u trbuhu i na grlobolju. Bio je blaže klonuo, eukardan, kapilarno punjenje je iznosilo 2 sekunde, a krvni tlak je bio 100/55 mmHg. Jezik je bio srednje suh i obložen, a ostali klinički status neupadan. Isprva je zaprimljen u dnevnu bolnicu na parenteralnu rehidraciju. Tijekom boravka u dnevnoj bolnici požalio se na glavobolju i bol u uhu, zatim je imao epileptički fokalni motorički napadaj s poremećajem svijesti koji je kupiran diazepamom [8]. Zaprimljen je u Jedinicu za intenzivno liječenje djece. Učinjen je CT mozga kojim je isključeno akutno intrakranijalno zbivanje (uz suspektan blaži difuzni edem mozga) te lumbalna punkcija kojom se isključila infekcija središnjeg živčanog sustava. PCR na HSV je bio negativan, a cerebrospinalni likvor sterilan. Uz anti-edematoznu i antikonvulzivnu terapiju (fenobarbiton) na-

padaji se više nisu ponavljali. Učinjen EEG je bio difuzno iregularan, difuzno usporen, više iznad stražnjih regija. Povraćeni sadržaj je bio pozitivan na adenovirus. Drugog dana boravka je u kliničkom statusu zabilježena ptoza oba kapka (izraženija lijevo), blaža redukcija adukcije lijevog oka i arefleksija donjih ekstremiteta. Također je zamijećena nestabilnost u sjedećem položaju. Učinjena je magnetska rezonanca mozga i kralježnične moždine koja je pokazala asimetriju temporalnih rogova uz porast intenziteta signala u BLADE mjernoj slici u mezijalnim strukturama desno koji odgovara mezijalnoj temporalnoj sklerozi te postkontrastnu imbibiciju oba nervusa trigemina i nervusa okulomotorijusa što bi govorilo u prilog Miller Fisherovog sindroma. Antigangliozidna protutijela na GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b i anti-MAG protutijela su bila negativna. Liječen je infuzijom IVIG-a u ukupnoj dozi od 2g/kg kroz 2 dana te je u terapiju uveden i antiepileptik levetiracetam. Dva dana nakon terapije IVIG-om postaje febrilan, povraća, uz izraženu glavobolju i pozitivan meningizam, bez porasta upalnih parametara. Analiza cerebrospinalnog likvora je pokazala pleocitozu od 195/3 stanica (poli 35 %, mono 65 %), uz uredan biokemijski nalaz. Likvor je bio sterilan. Liječen je simptomatski i četiri dana kasnije je došlo do regresije tegoba. Aseptički meningitis je shvaćen kao nuspojava terapije IVIG-om. U daljnjem tijeku boravka dječak je bez subjektivnih tegoba, pokreće se samostalno, dolazi do regresije ptoze kapaka i oftalmoplegije, a u neurološkom statusu još zaostaju oslabljeni duboki tetivni refleksi na nogama. Dječak je ponovno postao febrilan bez vodećeg simptoma trinaestog dana boravka s leukopenijom uz monocitozu i eozinofiliju u krvnoj slici. Najvjerojatnije je bila riječ o vrućici uzrokovanoj lijekovima budući da su tegobe potpuno regredirale na postupno ukidanje fenobarbitona iz terapije.

## Rasprava

Prikazali smo dječaka s mezijalnom temporalnom sklerozom, Miller Fisherovim sindromom i aseptičnim meningitisom. U mezijalnoj temporalnoj sklerozi prve afebrilne konvulzije se obično javljaju između četvrte i šesnaeste godine života što odgovara dobi dječaka iz prikaza [8]. U našeg pacijenta se manifestirala epileptičkim fokalnim motoričkim napadajem s poremećajem svijesti [7]. Tipični napadaj počinje austom koja je najčešće abdominalna i u literaturi se povezuje s boljim postoperativnim ishodom. Može prethoditi napadu ili se javiti samostalno. Abdominalnu auru karakteriziraju bolovi u trbuhu, mučnina, glad i osjećaj nelagode u abdomenu koji se može širiti prema donjem dijelu trbuha ili grlu kao što je i bio slučaj u našeg pacijenta. Ostaje nejasno da li je povraćanje bilo posljedica abdominalne aure ili adenovirusne infekcije. Osim abdominalne, mogu se javiti i afektivne

(strah, anksioznost, depresija, radost, tuga), mnemonične (déja vu i jamais vu), autonomne (promjena frekvencije, srčanog ritma i krvnog tlaka) i nešto rjeđe senzorne, auditorne i vizualne aure. Dio pacijenata nema auru [9]. U studiji austrijskih autora pacijenti s mezijalnom temporalnom epilepsijom su u 30 % slučajeva imali jezične poteškoće kao i dječak iz prikaza koji je zato pohađao psihološko-logopedsku terapiju [10]. Definitivna dijagnoza je postavljena magnetskom rezonancom. Budući da je riječ o farmakorezistentnoj epilepsiji premješten je u drugu ustanovu radi potrebe neurokirurškog liječenja. Uspješnost takvih operacija se kreće od 70 do 90 % [1, 2].

Miller Fisherov sindrom (MFS) je varijanta Guillain-Barréovog sindroma (GBS). Ima višu incidenciju u Aziji gdje obuhvaća 18 – 26 % slučajeva GBS, nego na Zapadnoj hemisferi gdje čini tek 3 – 5 % slučajeva GBS [11]. Miller Fisherov sindrom se u našeg pacijenta prezentirao diskretnom oftalmoplegijom, arefleksijom donjih ekstremiteta te ataksijom, uz ptozu oba kapka, izraženiju lijevostrano. U literaturi se navodi da se najčešće javlja nakon virusnih infekcija te da je dvostruko češći u muškog spola, a u prikazanom slučaju je najvjerojatnije uslijedio nakon adenovirusne infekcije [4]. Antigangliozidna protutijela su bila negativna što je zabilježeno u manjem broju slučajeva [13]. Klinička dijagnoza je potvrđena i magnetskom rezonancom na kojoj se vidi imbibicija kranijalnih živaca [13]. Slabost ekstremiteta se javlja rijetko i nije toliko izražena kao u Guillain-Barréovom sindromu, a u našeg pacijenta je blaža slabost ekstremiteta bila izražena u početku bolesti, a u daljnjim kliničkim pregledima je motorička snaga bila uredno očuvana [5]. Iako se u literaturi navode i slučajevi kada su pacijenti liječeni samo simptomatski radi benignog tijeka bolesti mi smo se odlučili na terapiju intravenskim imunoglobulinima nakon koje je došlo do nepotpune regresije tegoba [11]. U neurološkom statusu kod otpusta iz bolnice zaostali su oslabljeni duboki tetivni refleksi na nogama, no potpuna regresija se očekuje unutar 6 mjeseci od početka simptoma [5].

Aseptički meningitis se javlja kao odgođena nuspojava terapije IVIG-om s incidencijom od 0,6 do 1 % pacijenata. U našem prikazu se pojavio 2 dana nakon isteka terapije što odgovara opisanom vremenskom pojavljivanju ove nuspojave. U cerebrospinalnom likvoru najčešće se može naći pleocitoza uz proteinorahiju dok je u našem slučaju bila prisutna pleocitoza uz urednu razinu proteina [7]. Bolest je spontano regredirala uz simptomatsku terapiju analgoantipireticima.

## Zaključak

U ovome prikazu klinička manifestacija Miller Fisherovog sindroma je bila tipična. Tijek boravka se komplicirao aseptičkim meningitisom koji je rjeđa, međutim dobro

poznata nuspojava terapije intravenskim imunoglobulinima. Zanimljivo je da je dječak otprije bio neuroradiološki obrađivan, ali tek ponovljenom magnetskom rezonancom su viđene promjene karakteristične za temporalnu mezijalnu sklerozu.

Iako su kliničke manifestacije bolesti bile tipične, neobično je što je dječak tijekom blage adenovirusne infekcije imao u kratkom vremenskom razdoblju različite neurološke simptome za tri bolesti: temporalnu epilepsiju, Miller Fisherov sindrom i aseptički meningitis, što naglašava važnost razlučivanja različitih neuroloških manifestacija i pravilne dijagnoze.

## References

- [1] Pozaić A. Temporalna epilepsija. *Gyrus* 2014;2:69-72. Available at: [http://gyrus.hiim.hr/images/gyrus2/Gyrus2\\_Part4.pdf](http://gyrus.hiim.hr/images/gyrus2/Gyrus2_Part4.pdf)
- [2] Treiman DM. Management od refractory complex partial seizures: current state of the art. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6:297–308.
- [3] Sasso A, Radić-Nišević J. Akutna upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (Guillain-Barre sindrom). *Paediatr Croat* 2013;57 (Supl 1):42–47.
- [4] Berlit P, Rakicky J. The Miller Fischer syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:57–63.
- [5] Miller Fisher Syndrome Information Page. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Internet]. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Miller-Fisher-Syndrome-Information-Page>.
- [6] AAP Committee on Infectious Diseases. Adenovirus infection. U: Baker CJ, ur. *Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. 2. izd. USA: AAP Committee on Infectious Diseases; 2013. str. 4–6.
- [7] Fisher RS, Cross H, French J i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–30.
- [8] Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695–714.
- [9] Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling M. Auras in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *J Neurol Sci* 2016;364:24–6.
- [10] Bartha L, Benke T, Bauer G, Trinka E. Interictal functions in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:808–14.
- [11] Ono M, Sato H, Shirahashi M, et al. Clinical Features of Miller-Fisher Syndrome in Pregnancy. *Case Rep in Obstet Gynecol* 2015;2015:840680.
- [12] Dagklis IE, Papagiannopoulos S, Theodoridou V, Kazis D, Argyropoulou O, Bostantjopoulou S. Miller-Fisher Syndrome: Are Anti-GAD Antibodies Implicated in Its Pathophysiology? *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:3431849.
- [13] Hattori M, Takada K, Yamada K, Kamimoto K, Mitake S. A case of Miller Fischer syndrome with gadolinium-enhancing lesions in the cranial nerves and the cauda equina on magnetic resonance imaging. *Rinsho Shinkeigaku* 1999;39:1054–8.

